



巻頭言

血管収縮への対策

山村秀夫*

ショック時は勿論、最近色々な分野で血管の収縮乃至は攣縮による障害が問題になっている。したがってこれを如何に予防し、且つ治療するかを研究することはきわめて大切なことである。

どのような機序で血管の収縮がおこるのか、出血性ショックでは血中のカテコールアミンが正常時の数倍にも上昇し、このため血管の収縮がおこることは衆知のことである。Altura はステロイドはそれ自体血管拡張作用はないが、カテコールアミンの血管収縮は防ぐことが出来ることを証明している。このほかにも血管収縮の機序にはつぎのようなものがある。

血小板がハイポキシア、虚血、ADP、トロンビンその他の刺激に合うとトロンボキサン A_2 (TXA $_2$)を生成する。TXA $_2$ はきわめて強い血管収縮作用を有するばかりでなく、強い血小板凝集作用も有している。TXA $_2$ は血小板の膜から出来るアラキドン酸がシクロオキシナーゼにより酸素を添加されることでPGG $_2$ となり、PGG $_2$ はさらにペルオキシダーゼの働きでPGH $_2$ となる。PGH $_2$ は一方ではトロンボキサン合成酵素によりTXA $_2$ を他方ではプロスタサイクリン合成酵素の働きでPGI $_2$ を生ずる。PGI $_2$ は血管壁においてTXA $_2$ の作用と拮抗することはご存知の通りである。

アスピリンやインドメサジンはシクロオキシナーゼの作用を阻止するのでTXA $_2$ の生成を抑制するが、同時にPGI $_2$ の生成も抑制してしまうので、血管への作用は相殺されてしまう。これに反してトロンボキサン合成酵素の作用を阻害するイミダ

ゾールはTXA $_2$ の生成のみさまたげるので、相対的にPGI $_2$ の作用を強めることになる。勿論PGI $_2$ そのものを投与することも血管収縮の治療には有効である。

血管の収縮に関係するものとして注目されるものに oxygen free radical がある。これは酸素の活性化したものの総称で、superoxide anion、過酸化水素、hydroxy radical および singlet oxygen などをさしている。

たとえばクモ膜下出血で血液が脳脊髄液中に出ると浸透圧の関係で溶血をおこす。するとヘモグロビンはメトヘモグロビンになるが、この過程でsuperoxide anion が出て来る。Superoxide anion は生体膜を構成している不飽和脂質を過酸化脂質にするが、過酸化脂質は何れの代謝物も血管収縮作用を有している。Superoxide anion はまた血管の内皮細胞を破壊し、このためここに血小板が集まるが、凝集した血小板もsuperoxide anion を放出するのでここに悪循環を生ずる。内皮細胞の破壊は一方ではここで作られるPGI $_2$ の生成を阻害するし、また過酸化脂質もPGH $_2$ からPGI $_2$ になる過程をブロックするといわれているので、このような面からも血管の収縮は一層助長される。脳動脈破裂によるクモ膜下出血では、発生後1週間前後で約45%のものに脳血管攣縮がおこり、このため脳梗塞や脳機能障害を来すとされているが、このときの脳血管攣縮の機序は前述の通りである。

Jacob らはショックによる肺障害、所謂ショック肺の原因に oxygen free radical が関係しているといっているが、その機序はつぎの通りであ

* 日本専売公社東京病院

る。すなわち外傷、重症グラム陰性菌敗血症、急性肺炎などでは補体系が活性化して $C5a$ が生成される。 $C5a$ は肺の毛細管に顆粒球の凝集をおこすばかりでなく、顆粒球から内皮細胞を破壊するものを遊離させる。内皮細胞を破壊するものとは superoxide anion や過酸化水素などの oxygen free radical である。

このことは白血球が食菌作用を行うには superoxide anion を利用していることから当然考えられることであるが、彼らはこの裏付けとして scavenger である superoxide dismutase やカタラーゼを用いることにより、内皮細胞の破壊を防止し得たことをあげている。

なお酸素中毒の時の肺の障害も、酸素分圧の上昇により肺胞血管内皮細胞から superoxide anion が作られ、また白血球からもこれが遊離し、これにより内皮細胞が破壊され、この結果肺胞における浮腫や出血を生ずるといふ説も提案されている。

このようなことを考えると内皮細胞の破壊や血管の収縮の予防乃至は治療としては oxygen free radical の scavenger の使用も考慮しなければならない。ビタミンE、グルタチオン、カタラーゼ、superoxide dismutase などの有効性が今後検討されよう。

つぎに問題になるのは Ca 拮抗薬である。Ca 拮抗薬は正確には Ca channel blocker とよぶべきものであるが、これは心筋のみでなく血管平滑筋においても Ca の流入抑制による弛緩をおこすと考えられている。平滑筋の収縮と弛緩には Ca が関係しており、細胞内 Ca が増加すれば筋の弛緩をおこすが、細胞内 Ca の濃度は細胞外からの Ca 流入と、細胞内 Ca 貯蔵部位からの放出の両者によっている。平滑筋の細胞外液の K 濃度を高めると膜の脱分極をおこし、K の透過性が高まるとともに、Ca の透過性も高まり外からの Ca の流入がおこるので筋は収縮する。これを K 拘縮とよんでいるが、Ca 拮抗薬は K 拘縮を抑制する。このこ

とから Ca 拮抗薬は外からの Ca の細胞内流入を阻止することにより平滑筋の弛緩をおこすことは明らかであるが、平滑筋はその部位によって、外からの Ca の流入や細胞内 Ca 貯蔵部からの放出への依存度がまちまちである。これが Ca 拮抗薬の作用部位特異性を生じる理由とも考えられるが、一方 Ca 拮抗薬の種類によっても各臓器の血管平滑筋に対する作用の強さが異なっていることは興味深い。

たとえばベラパミルは骨格筋の小動・静脈の弛緩をおこすが、腸間膜や脳の血管には作用しないが、ニモジピンはすべての血管をひろげるようであるし、また一般に末梢血管の拡張作用の強さにはニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼムの順であるといわれている。とすればニフェジピンのような心筋への抑制が少なく、血管拡張作用の強いものが血管収縮の治療薬として適しているものと思われる。

最後にニトログリセリンについてふれておこう。ニトログリセリンの注謝薬は近く日本でも発売予定であるが、これもすぐれた血管壁弛緩薬である。この弛緩作用の機序は細胞内の Ca 貯蔵部からの Ca の放出を抑制することによるとされているので、Ca 拮抗薬とはその作用は異なるということが出来よう。

しかし実際の臨床で見られる血管平滑筋の収縮乃至は攣縮は Ca 流入によるものか、細胞内 Ca 貯蔵部からの Ca の異常放出によるものか、その再取り込みの障害なのか、あるいは細胞外への排出障害なのか、このような問題が完全に解明されない限り、これらの薬の作用機序を最終的に結論づけることは出来ないであろう。

何れにしても Ca をめぐる血管拡張薬はこれからのひとつの話題であり、その適応も今後広まるものと思われる。